

Title	膀胱腫瘍患者の末梢血リンパ球サブセットについての検討
Author(s)	松田, 久雄; 中西, 淳; 石原, 浩; 上島, 成也; 辻橋, 宏典; 秋山, 隆弘; 栗田, 孝
Citation	泌尿器科紀要 (1989), 35(7): 1129-1134
Issue Date	1989-07
URL	http://hdl.handle.net/2433/116609
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

膀胱腫瘍患者の末梢血リンパ球サブセットについての検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

松田 久雄, 中西 淳, 石原 浩, 上島 成也

辻橋 宏典, 秋山 隆弘, 栗田 孝

A STUDY OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTE SUBSETS
IN PATIENTS WITH BLADDER TUMORSHisao MATSUDA, Atsushi NAKANISHI, Hiroshi ISHIHARA,
Shigeya UMEJIMA, Hironori TSUJHASHI, Takahiro AKIYAMA
and Takashi KURITA*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine*

The analysis of peripheral blood lymphocytic subpopulations was conducted with 16 bladder tumor patients. Lymphocytes were collected centrifugally from the peripheral blood of preoperative patients with bladder tumors, and measured by means of flow cytometry.

Among the stages of the bladder tumor patients, there were no clear relationships in the ratio between T cells and B cells. However, with the progression in stages a rise in OKT 8, as well as the lowering of the OKT 4/OKT 8 ratio were discerned. In relation to pTis, Leu 7 showed a higher value than that in other groups with advanced invasion.

This suggests that in measurements of lymphocyte subsets in peripheral blood, it will to a certain extent be possible to estimate the preoperative immunological competence of bladder tumor patients.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1129-1134, 1989)

Key words: Bladder tumor, Lymphocyte subsets, OKT 8, OKT 4/OKT 8 ratio, Leu 7

緒 言

最近の免疫学の進歩は著しく、宿主の免疫能を種々の方法により、評価しようとする試みがなされている。また免疫学の進歩に伴って BRM (biological response modifiers)¹⁾ という概念が定着し、さまざまな免疫療法により腫瘍を治療しようとする方法がなされ、免疫細胞系の中でもとくに T 細胞のサブポピュレーションの研究が盛んに行われている。

膀胱腫瘍に対する免疫療法を試みる場合、腫瘍患者の全身の免疫能を検討することは必要と思われる。そこでわれわれは、膀胱腫瘍宿主の免疫能を末梢血リンパ球サブセットを測定することにより評価し、若干の知見を得たので報告する。

対 象 と 方 法

1986年から1987年にかけて、近畿大学泌尿器科において経験した膀胱腫瘍患者のうち、16例について行った。その stage は pTis 3例, pT1 8例, pT2

2例, pT3 2例, 不明1例であった。

膀胱全摘術あるいは、TUR-bt 施行前に、ヘパリン採血した対象患者の末梢血を、OKT (Ortho. Co.), および Leu (Becton Dickinson Co.) 各モノクローナル抗体を用い flow cytometric analysis (SPECTRUM 3, Ortho Co.) による direct immuno fluorescence assay にて測定した²⁾。

使用したモノクローナル抗体は、OKT4 (helper/inducer T cells), OKT8 (suppressor/cytotoxic T cells), Leu4 (pan T cells), Leu7 (NK cells), Leu10 (B cells) である。

膀胱全摘術および TUR-bt により切除された腫瘍の深達度において pTis~pT1 を low stage 群, pT2~pT3 を high stage 群に分類した。

コントロール群としては、Special Referencial Laboratory (SRL) が、正常人80名から、各抗体の陽性率を測定し、ホフマン法により基準値を設定したものをを用いた^{2),3)}。

結 果

1. Leu4, Leu10

正常人コントロール群と比較した。コントロール群と膀胱腫瘍患者との間において両者とも有意な差を認めなかった (Fig. 1).

また low stage 群, high stage 群の間でも両者の

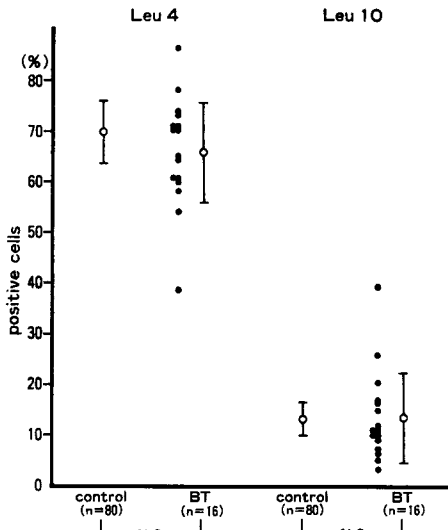


Fig. 1. Leu4, Leu10 の正常者と膀胱腫瘍患者との関係

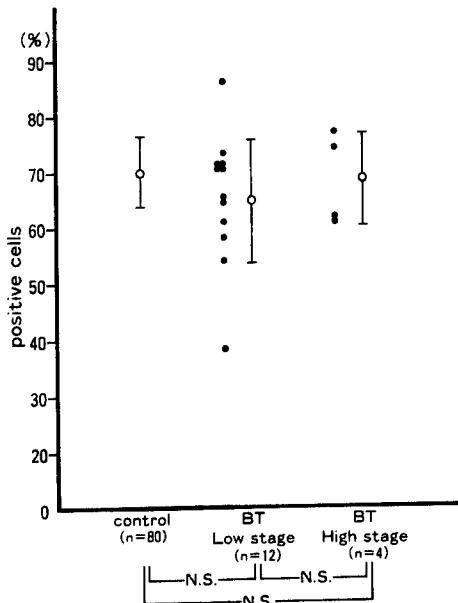


Fig. 2. Leu4 の low stage 群と, high stage 群との関係

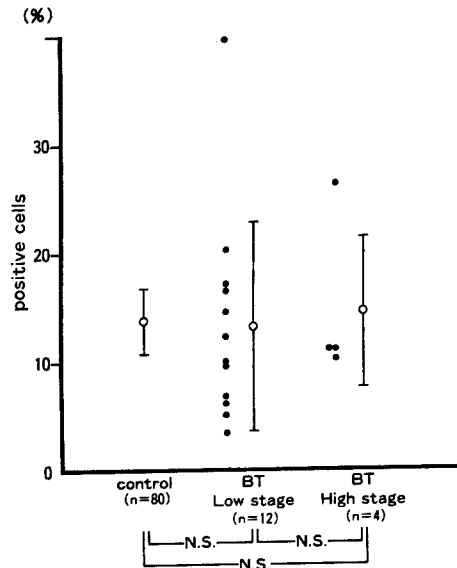


Fig. 3. Leu10 の low stage 群と, high stage 群との関係

間に, 有意な差を認めなかった (Fig. 2, 3).

2. OKT4, OKT8, OKT4/OKT8 ratio

おのおのについて, コントロール群と膀胱腫瘍患者群との関係を示す (Fig. 4). OKT4, OKT4/OKT8 ratio で膀胱腫瘍患者群が, コントロール群に比べ有意に高値を示した.

膀胱腫瘍患者の OKT8 細胞数について検討すると, 筋層に浸潤を認めた場合, 末梢血リンパ球の OKT8 細胞数は著しく上昇した (Fig. 5,6).

10%の危険率であるが, OKT4/OKT8 ratio は, 浸潤性腫瘍では, 表在性腫瘍に比べ低値を示し (Fig. 7), さらに pT3 と他群を比較すると, pT3 は他群に比べ有意に低下を示した (Fig. 8).

3. Leu7

コントロール群に比べると腫瘍患者で有意の低下を示し (Fig. 9), またとくに, pTis と他の stage 群の間では NK 細胞数の有意の差を示した (Fig. 10,11).

考 察

担癌生体における癌細胞と細胞免疫機能のかかわり合いについてはまだ十分に明らかにされていないが, 免疫学の進歩により, リンパ球上の多くの抗原に対してのモノクローナル抗体が作られるようになり, 種々の疾患に対して臨床応用がされつつある. 本研究は, T 細胞サブセットを認識しているとされている OKT

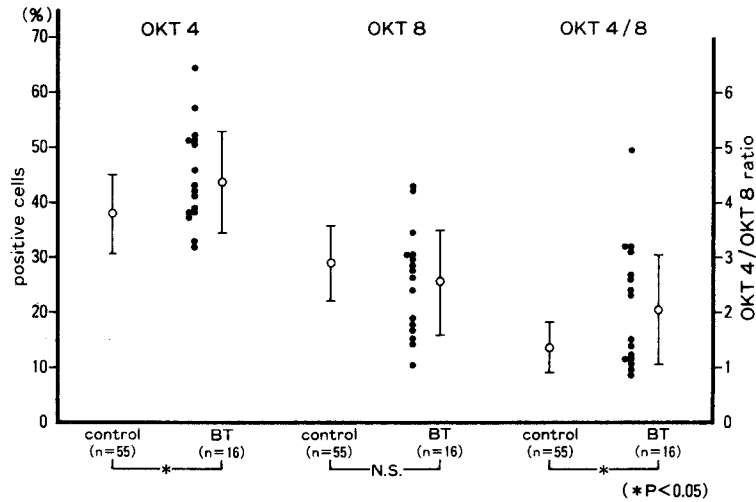


Fig. 4. OKT 4, OKT 8, OKT 4/OKT 8 ratio の正常者と膀胱腫瘍患者との関係

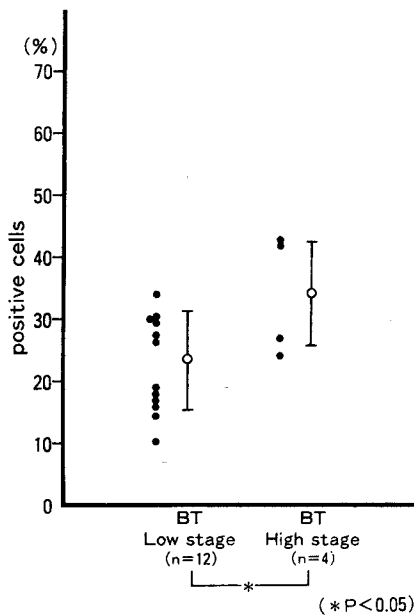


Fig. 5. OKT 8 の low stage 群と, high stage 群との関係

シリーズ^{4,5)}, および T, B 細胞サブセットに関する Leu シリーズ⁶⁾の各モノクローナル抗体によって, 正常対照群, 膀胱腫瘍各 stage において, T および B 細胞サブセットの解析を試みた。

正常人, 膀胱腫瘍患者の末梢血の T, B 細胞の比率を比較したところ, 膀胱腫瘍患者群と正常者との間で, T cell, B cell の比率に明らかな関係は認められなかった。

OKT 4, OKT 8, OKT 4/OKT 8 比については,

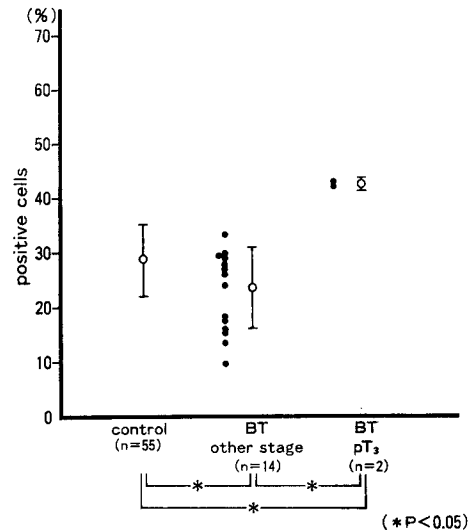


Fig. 6. OKT 8 の pT₃ 群とその他の群の関係

青池ら⁷⁾の胃癌患者リンパ球サブセットの解析の報告では, 進行癌症例では, OKT 4 および OKT 8 の低下が早期例に比べ認められ, 特に OKT 8 は有意に低下を認めたと述べている。一方, 森田ら⁸⁾は前立腺癌 stage D 患者群においては, OKT 4 の減少, OKT 4/OKT 8 比の低下および, OKT 8 の増加が有意に認められたと述べており, また同様の結果は, 肺癌⁹⁾, 腎癌¹⁰⁾などでも認められている。しかし, 川人¹¹⁾や秀島ら¹²⁾の研究においては, OKT 4, OKT 8, および OKT 4/OKT 8 比は, 正常者と早期胃癌患者間では, 有意な差を認めていない。本研究に

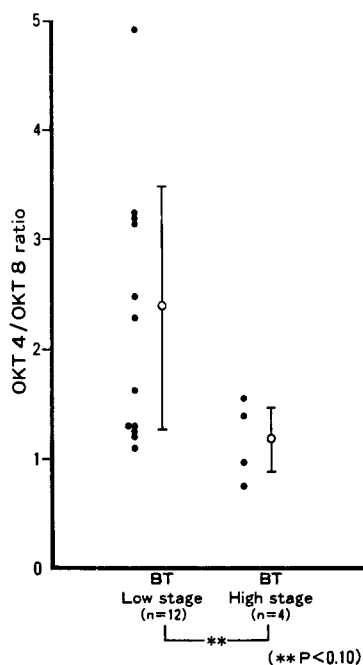


Fig. 7. OKT4/OKT8 ratio の low stage 群と high stage 群との関係

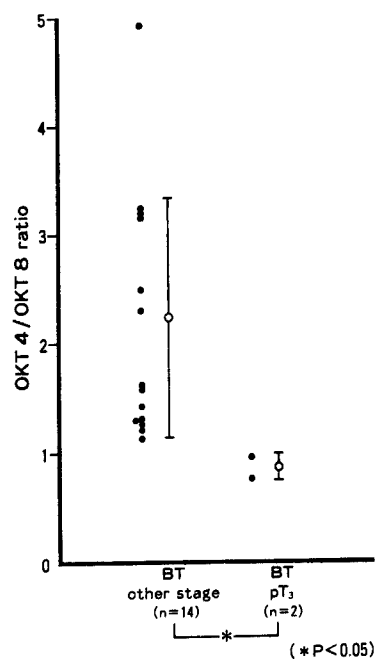


Fig. 8. OKT4/OKT8 ratio と pT3 群とその他の群の関係

おいては、OKT4、OKT4/OKT8 比が、膀胱腫瘍患者群では、正常者群に比べ、高値を示しており、

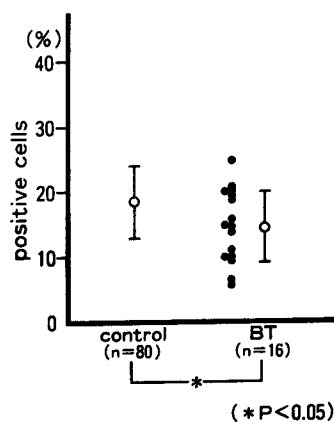


Fig. 9. Leu 7 の正常者と膀胱腫瘍患者との関係

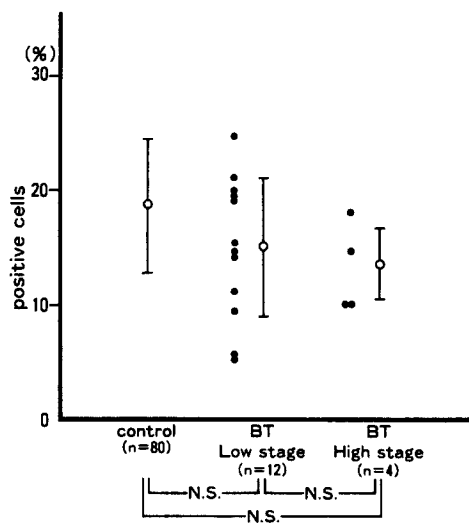


Fig. 10. Leu 7 の low stage 群と、high stage 群との関係

ひとつには pT1 以下の症例が膀胱腫瘍患者に多かったためと推測された。OKT4 は、深達度間で、とくに差はみられなかったが、筋層に浸潤を認めた場合、末梢血リンパ球の OKT8 細胞は、著しく上昇した。OKT8 は suppressor, cytotoxic T cell の両方の性格を有するが、恐らく浸潤性腫瘍における suppressor 細胞の関与が想起された。ついで細胞性免疫能の指標といわれる OKT4/OKT8 比について腫瘍患者間でみると、10%の危険率ではあるが、OKT4/OKT8 比は浸潤性腫瘍では、表在性腫瘍に比べ低値を示し、さらに pT3 と他群をみると、pT3 は他群に比べ有意に OKT4/OKT8 比の低下を示した。

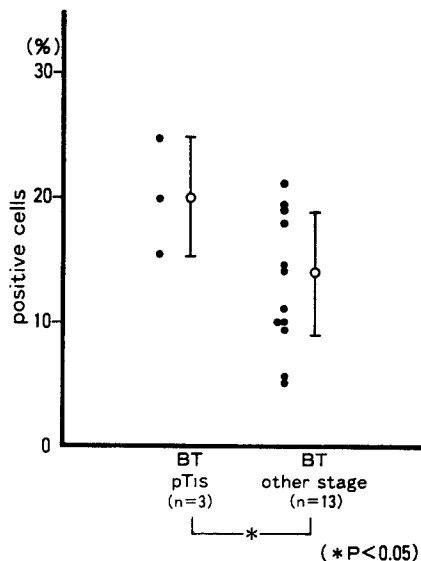


Fig. 11. Leu7 の pTis 群とその他の群の関係

このことより、膀胱腫瘍患者における本研究で、癌の進行により、OKT4/OKT8 は低下する。これは、OKT4 細胞数の変動はあまりなく、OKT8 細胞数の高値が大きく関与しているものと思われた。

ところで、担癌患者の NK 細胞を検討するうえで、臨床重要な点は、その結果が患者の診断治療や予後の判定に役立つかどうかである。前之原ら¹³⁾の研究では正常対象群と比べて消化器癌患者の末梢血リンパ球 NK 活性は有意に低下し、臨床的に担癌状態では NK 活性の低下が認められたとしている。また、Pross ら¹⁴⁾によると所属リンパ節転移を認める患者群で NK 活性の著しい減少を認めた。しかし、Peter ら¹⁵⁾は有意の差は認められなかったと述べている。一方、Horst ら¹⁶⁾は、癌浸潤が増すにつれ、間質および転移リンパ節での NK 細胞数の減少を報告している。

今回の研究では、Leu7 細胞数が膀胱腫瘍患者においては有意に低下を示した。またとくに pTis と他の stage 群の間では、有意の差をみとめた。このことは、末梢血の NK 細胞数が低下した場合、腫瘍は基底膜下に浸潤しやすいと促えることも可能である。ゆえに以上の結果は、腫瘍進展の早期監視機構としての NK 細胞の役割をうらづけるものかもしれない。

今後は、これら末梢血リンパ球サブセットの変動と、癌の転帰や治療効果を対比させつつより詳細な検討を行いたいと考えている。

結 論

膀胱腫瘍患者を対象に、末梢血リンパ球サブセットの解析を行い、以下のような知見を得た。

1) 膀胱腫瘍患者と、正常者との間に、T cell と B cell の比率に明らかな関係はなかった。

2) 腫瘍間でみると、浸潤性腫瘍は、表在性腫瘍に比べて OKT8 の増加、OKT4/OKT8 比の低下を認め、浸潤性腫瘍における細胞性免疫能の低下が示唆された。

3) 膀胱腫瘍患者では、正常者に比べ NK 細胞数の低下を認めるとともに、腫瘍深度が高くなるにつれて NK 細胞数の低下を認めた。

本論文の要旨は第37回日本泌尿器科学会中部総会にて報告した。

文 献

- 1) Oldham RK : Biologicals and biological response modifiers: fourth modality of cancer treatment. *Cancer Treat Rep* 68 : 221-232, 1984
- 2) 岡本由津子, 平田 稔: モノクローナル抗体によるリンパ球 subpopulation の自動解析検査. *SPL 宝函* 8: 25-30, 1984
- 3) 崔 鳳春, 野原玲子, 青木修一郎, 西尾朋子, 泉均, 森川祐二, 水田隆三, 郡司俊美, 吉沢敏幸, 佐藤春彦, 岩城孝次, 大野 潤: 新生児から生後3カ月におけるリンパ球モノクローナルの推移. *医学のあゆみ* 133: 543-545, 1985
- 4) Reinherz EL and Schlossman SF : Monoclonal antibodies defining distinctive human T cell surface antigens. *Science* 206: 347-349, 1979
- 5) Reinherz EL and Schlossman SF : The differentiation and function of human T lymphocyte. *Cell* 19: 821-827, 1980
- 6) Lanier LL, Engleman EG, Gatenby P, Babcock GF, Warner NL and Herzenberg LA : Correlation of functional properties of human lymphoid cell subsets and surface marker phenotypes using multiparameter analysis and flow cytometry. *Immunol Rev* 73: 143-160, 1983
- 7) 青池 晟, 本井重博, 細川友秀, 山口 希, 川井啓市, 宮永 実, 木本邦彦, 池内秀夫: モノクローナル抗体による胃癌患者リンパ球サブセットの解析. *日消外会誌* 81: 1099, 1984
- 8) 森田辰男, 大場修司, 徳江章彦, 米瀬泰行: Stage D 前立腺癌患者における末梢血リンパ球サブポピュレーションの検討. *日泌尿会誌* 78: 2060-2064, 1987
- 9) Ogawa Y, Maeda T, Seguchi H, and Yoshida

- S, Inomata T, Hamada F: Changes in peripheral lymphocyte subsets during radiotherapy for lung cancer patients. *Oncology* **43**: 154-158, 1986
- 10) Ritchie AWS, James K, Michlem HS and Chisholm GD: Lymphocyte subsets in renal carcinoma-a sequential study using monoclonal antibodies. *Br J Urol* **56**: 140-148, 1984
 - 11) 川人幹也, 国友一史, 三浦連人, 田村利和, 古味信彦: 胃癌における術前, 術後の免疫パラメーターの変動. *リンパ学* **9**: 141-145, 1986
 - 12) 秀島 輝, 神代龍之介, 蒲池 寿, 土器辰雄, 奥研二, 魚返英寛, 犬塚貞光: 末梢血リンパ球サブセットの変動からみた胃癌手術における脾臓合併切除の生体免疫機能に与える影響. *癌と化療* **14**: 1268-1273, 1987
 - 13) 前之原茂穂, 高尾尊身, 愛申 孝, 野村秀洋, 治佐 隆, 西満 正: 消化器癌患者における natural killer (NK) 活性に関する臨床的研究. *日消外会誌* **18**: 1824-1830, 1985
 - 14) Pross HF and Baines MG: Spontaneous human lymphocyte-mediated cytotoxicity against tumorous target cells. I. The effect of malignant disease. *Int J Cancer* **18**: 593-604, 1976
 - 15) Peter HH, Pavic-Fischer J, Fridman WH, Ayfivt C, Cesarini JP, Roubin R and Kourilsky FM: Cell-mediated cytotoxicity in vitro of human lymphocytes against a tissue culture melanoma cell line (IGR³). *J Immunol* **115**: 539-548, 1975
 - 16) Horst HA and Horny HP: Characterization and frequency distribution of lymphoreticular infiltrates in axillary lymph node metastases of invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer* **60**: 3001-3007, 1987

(1988年10月6日受付)